

¿Son las alteraciones neuropsicológicas de los trastornos de la conducta alimentaria endofenotipos de la enfermedad? Revisión y estado actual del tema

Ester Idini, Diego Márquez-Medina, Josep Pifarré, Imma Buj-Álvarez, Ester Castán-Campanera

Introducción. Estudios recientes reflejan que las alteraciones de la función cognitiva ejecutiva pueden ser endofenotipos de trastornos de la conducta alimentaria.

Objetivo. Revisar de forma crítica la bibliografía sobre alteraciones neuropsicológicas en pacientes con trastorno de la conducta alimentaria y sus familiares de primer grado.

Desarrollo. Revisamos trabajos en inglés y castellano indexados en Medline y PsycINFO en los últimos 10 años. Incluimos resúmenes de artículos aún no publicados y cruzamos los términos de búsqueda. Excluidos casos clínicos aislados, obtuvimos 41 trabajos en pacientes con anorexia nerviosa ($n = 17$), bulimia nerviosa ($n = 5$), ambas ($n = 13$) o trastorno de la conducta alimentaria no especificado ($n = 6$).

Conclusiones. Los estudios revisados presentan grandes limitaciones debido a su heterogénea metodología y escasa muestra, lo que genera resultados contradictorios. La mayoría se realizó en anorexia nerviosa. La rigidez cognitiva parece más frecuente en pacientes con anorexia y sus familiares, y las alteraciones en la toma de decisión o de la coherencia central en bulimia nerviosa. Existen indicios que sugieren que las alteraciones neuropsicológicas de los trastornos de la conducta alimentaria son endofenotipos de la enfermedad.

Palabras clave. Anorexia nerviosa. Bulimia nerviosa. Coherencia central. Disfunción ejecutiva. Flexibilidad cognitiva. Trastorno de la conducta alimentaria no especificado.

Introducción

El fenotipo de un trastorno de la conducta alimentaria (TCA) puede variar con su evolución e incluso orientar a un nuevo diagnóstico [1]. Actualmente, se considera que es precisa la suma de factores biológicos, psicológicos y ambientales para dar origen y mantener un TCA [2], igual que en otras enfermedades neurobiológicas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el autismo [3]. Durante años se han buscado marcadores biológicos de la enfermedad [4], que la precedan y predigan. Estos endofenotipos están configurados por las causas genéticas y ambientales de la enfermedad y su estudio permite comprender mejor su base biológica. Para que un marcador biológico sea considerado endofenotipo, ha de reunir una serie de características [5]: ser medible, hereditario, y encontrarse en pacientes con y sin enfermedad activa y en familiares de primer grado no afectados por la enfermedad. Y puede tener una naturaleza anatómica, electrofisiológica, metabólica o neuropsicológica [6]. La disfunción ejecutiva se ha identificado como endofenotipo en la esquizofrenia [7], el trastorno bipolar [8], el tras-

torno por déficit de atención/hiperactividad [9] y el consumo crónico de cocaína [10], estando presente en sus familiares de primer grado [11,12]. En el TCA, diversos estudios la han identificado como un posible endofenotipo [13,14].

Entendemos por función ejecutiva la serie de procesos cognitivos que sustentan el control consciente del pensamiento y la conducta, y con los que se elaboran estrategias para resolver problemas de forma eficaz y creativa. Anatómicamente, se corresponden a dos circuitos de la corteza prefrontal: el dorsolateral, que rige las funciones metacognitivas de la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y la atención selectiva; y el ventromedial, que controla las funciones emocionales implicadas en la toma de decisión. Según Tirapu y Luna [15], las funciones ejecutivas están formadas por estructuras neurológicas compartimentadas, interconectadas y jerarquizadas.

Cada día más, los estudios de TCA se centran en analizar alteraciones neuropsicológicas de tipo ejecutivo, permitiendo plantear nuevos abordajes terapéuticos y preventivos [16]. Las más estudiadas son las funciones emocionales [17] y las metacognitivas,

Departamento de Psiquiatría; GSS-Hospital Santa Maria (E. Idini, J. Pifarré, I. Buj-Álvarez, E. Castán-Campanera). Departamento de Oncología; ICS-Hospital Arnau de Vilanova (D. Márquez-Medina). Institut de Recerca Biomèdica, IRB (J. Pifarré). Lleida, España.

Correspondencia:

Dra. Ester Idini. Centro de Salud Mental. Departamento de Psiquiatría. Hospital Santa Maria. Avda. Alcalde Rovira Roure, 44. E-25140 Lleida.

Fax:

+34 973 248 157.

E-mail:

eidini@gss.scs.es

Aceptado tras revisión externa: 13.09.12.

Cómo citar este artículo:

Idini E, Márquez-Medina D, Pifarré J, Buj-Álvarez I, Castán-Campanera E. ¿Son las alteraciones neuropsicológicas de los trastornos de la conducta alimentaria endofenotipos de la enfermedad? Revisión y estado actual del tema. Rev Neurol 2012; 55: 729-36.

© 2012 Revista de Neurología

representadas por la flexibilidad cognitiva (*set shifting*) y la coherencia central (*central coherence*).

La flexibilidad cognitiva es la capacidad de adaptar las estrategias para resolver un problema de la forma más adecuada, empleando la memoria de trabajo, la inhibición o la atención [18]. La coherencia central es la capacidad de integrar y procesar la información global de un contexto, en lugar de centrarse en sus detalles individuales, y utiliza funciones como la memoria visual y el razonamiento abstracto [19].

La tabla muestra distintas pruebas utilizadas en la evaluación neuropsicológica de los pacientes con TCA.

Objetivo

Nuestro trabajo pretende revisar y discutir estudios publicados en los últimos 10 años que analizan alteraciones neuropsicológicas en TCA, intentando descubrir alteraciones neuropsicológicas específicas de estos procesos y comprobar si presentan una carga neurobiológica comparable a la de otras enfermedades.

Desarrollo

Realizamos una búsqueda inicial utilizando las bases de datos Medline y PsycINFO de los términos '*eating disorders*', '*neuropsychology*', '*bulimia nervosa*' (BN), '*anorexia nervosa*' (AN), '*binge-eating disorder*', '*set shifting*', '*central coherence*', '*executive dysfunction*' y sus correspondencias en castellano, cruzando los términos de búsqueda en los últimos 10 años.

Revisamos los resúmenes de las 245 publicaciones obtenidas, desechando casos clínicos aislados, estudios duplicados, centrados en otras patologías o carentes de grupo control, e incluyendo un resumen reciente de un artículo pendiente de publicación, estudios de neuroimagen y trabajos de escasa muestra o representatividad estadística. Esto condujo a la revisión final de 41 trabajos: 17 en AN, cinco en BN, seis en TCA no especificado (TCANE) y 13 en pacientes con AN y BN.

Estudios en anorexia nerviosa

De los 17 trabajos analizados, el más antiguo es el de Fassino et al [20], un estudio transversal de 2002 en un grupo de 20 pacientes con AN restrictiva (AN-R) que ya evidencia la alteración de la flexibili-

dad cognitiva y del control inhibitorio empleando el test de Stroop y el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Estas alteraciones se encontraban también en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y no dependían de los valores encontrados en el índice de masa corporal o el *Eating Disorder Inventory*, lo cual orienta más a su categorización como rasgo de la enfermedad. En el mismo año, un estudio [21] con 30 AN activas, 16 AN en remisión (AN-rec) y 23 controles sanos reflejó una alteración significativa de la flexibilidad cognitiva sólo en pacientes con la enfermedad y no en el grupo control. Estos resultados son similares a los que encontraron Tchanturia et al [22] en un estudio longitudinal con 20 pacientes con AN-R, 14 con AN purgativa (AN-P) y 18 con AN-rec, donde apareció también una alteración significativa de la flexibilidad cognitiva independiente del índice de masa corporal, pero asociada a los rasgos obsesivos de la personalidad en el *Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory*. Wilsdon y Wade [23], en un estudio transversal con 20 AN, 20 controles con rasgos obsesivos y 20 controles sanos, señalaron alteraciones de la función ejecutiva en la AN y en los sujetos con rasgos obsesivos, especialmente del error perseverante.

En 2005, Holliday et al [24] investigaron a 47 enfermas de AN, 47 hermanas respectivas y 47 controles sanos, y encontraron un mayor grado de rigidez cognitiva en los pacientes y familiares. La flexibilidad cognitiva se estudió mediante los tests *Brixton Task* y *Cat-Bat Task*. Más recientemente, otro estudio transversal [25] que incluyó a 153 pacientes con AN y 28 familiares de primer grado amplió las funciones analizadas a flexibilidad cognitiva y coherencia central, evidenciando alteraciones en ambos grupos e independientes de los niveles de ansiedad, depresión o el estado nutricional. Sin embargo, otro trabajo con 35 AN hospitalizadas y 45 controles sanos [26] señaló que el aumento de peso de las pacientes mejora la función ejecutiva, la memoria de trabajo y la fluencia verbal.

Gillberg et al [27,28] evaluaron en un estudio longitudinal a 51 pacientes con AN al inicio, 10 y 18 años después del comienzo de la enfermedad. No encontraron alteraciones de la flexibilidad cognitiva, pero todas las pacientes presentaban una débil coherencia central mantenida en el tiempo. López et al [29] también encontraron alteración de la coherencia central en 42 pacientes con AN comparadas con 42 controles sanos.

Chui et al [30] analizaron 54 pacientes con AN-R y 12 con AN-P, señalando alteraciones de la función ejecutiva que dependían del estado nutricional, los niveles de cortisol y la amenorrea, y evidenciando

Tabla. Principales baterías de exploración neuropsicológica utilizadas en los trastornos de la conducta alimentaria.

	Función explorada	Realización del test	Aplicación
Subtest de dígitos de la WAIS-III [63]	Memoria operativa	El sujeto tiene que repetir una secuencia de números en el mismo orden en que se le comunica	AN [27,28,58] BN [40,47,58] TCANE [40,47,58]
<i>Trail Making Test A y B</i> [64]	Flexibilidad cognitiva	El sujeto tiene que juntar mediante un trazado una serie secuencial de números (parte A) alternados con letras (parte B)	AN [22,25,33,34,43,44,52] BN [40,43,44,52] TCANE [56,59,61]
Paradigma de Stroop [65]	Impulsividad, flexibilidad cognitiva	Hay varias versiones según se utilicen como estímulos cartas, palabras, colores o imágenes	AN [20,31] BN [38,39] TCANE [61]
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i> [66]	Flexibilidad cognitiva	El sujeto tiene que descubrir el criterio de clasificación subyacente a la hora de emparejar una serie de tarjetas y cambiar el criterio tras estímulo del examinador	AN [20,23,25,27,32,33,34,35,46,52] BN [38,40,46,52] TCANE [56,61]
<i>Gambling Task</i> [67]	Toma de decisiones	Se tiene que ganar dinero jugando con cuatro barajas de cartas; con dos barajas se gana mucho rápidamente pero a largo plazo se pierde más dinero, mientras que con las otras dos barajas la ganancia a largo plazo es mayor	AN [34,50,55] BN [50,55] TCANE [60]
<i>Brixton Task</i> [68]	Flexibilidad cognitiva	Se presenta una secuencia de círculos donde uno cambia de posición. El sujeto tiene que predecir la posición	AN [22,24,43,52,58] BN [43,52,58] TCANE [40,47,56,58]
<i>Cat-Bat Task</i> [28]	Flexibilidad cognitiva	Se presentan dos secuencias escritas en las cuales en la primera falta la letra 'c' y en la segunda la 'b' para acabar las frases	AN [22,24,43] BN [43] TCANE [56]
<i>Uses for Common Objects Test</i> [69]	Flexibilidad cognitiva	El sujeto ha de pensar en todos los posibles usos de objetos que se presentan secuencialmente	AN [23]
<i>Fixed Set Paradigm</i> [70]	Percepción visuoespacial	Los sujetos tienen que reconocer las dimensiones de unas bolas que se presentan en varias secuencias	AN [42,52] BN [42,52] TCANE [56]
Figura de Rey [71]	Coherencia central	Copia directa y recuerdo de una figura compleja	AN [25,29,51,54] BN [37,51,54]
Subtest de cubos de la WAIS-III [63]	Coherencia central	Reproducción de una serie de figuras geométricas mediante el uso de cubos	AN [27,28,58] BN [40,47,58] TCANE [40,47,58]
Subtest de figuras incompletas de la WAIS-III [63]	Coherencia central	El sujeto tiene que reconocer el detalle que falta en una serie de imágenes	AN [27,28,58] BN [40,47,58] TCANE [40,47,58]
<i>Embedded Figure Test</i> [72]	Coherencia central	El sujeto tiene que encontrar 12 figuras escondidas en unas más complejas	AN [25,29,51,54] BN [37,51,54]
<i>Sentence Completion Task</i> [73]	Flexibilidad cognitiva	Hay que completar unas frases, teniendo que elegir entre dos finales que entran en contradicción entre sí	AN [29,51] BN [37,51]
<i>Homographs Reading Test</i> [74]	Coherencia central	Se trata de leer unas frases en las cuales aparece una palabra con dos significados: el sujeto tiene que elegir el significado apropiado para el contexto global	AN [29,51] BN [37,51]
<i>Matching Familiar Figures Test</i> [75]	Impulsividad, control inhibitorio	El sujeto tiene que acoplar entre sí imágenes muy parecidas, pero sólo una es igual	AN [48] BN [48]
BD [76]	Coherencia central	El sujeto tiene que reproducir figuras complejas presentadas por ordenador con nueve cubos de madera	AN [25,51] BN [51]

AN: anorexia nerviosa; BD: *Figure Test Segmented and Segmented Block Design*; BN: bulimia nerviosa; TCANE: trastorno de la conducta alimentaria no especificado; WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

un aumento de los ventrículos laterales del cerebro, que mejoraba con la recuperación ponderal. Otro estudio transversal [31] evaluó con resonancia magnética funcional la asociación entre alteraciones morfológicas cerebrales y disfunción ejecutiva en 15 pacientes con AN y 15 controles sanos. Las pacientes presentaban un peor rendimiento cognitivo asociado a una hipoactivación del flujo talámico, cíngulo anterior y cerebeloso. Nakazato et al [32, 33] no encontraron asociación entre las alteraciones de la función ejecutiva y los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro y el glutamato sérico en pacientes con AN.

La alteración de la función ejecutiva ha sido relacionada también con los niveles de depresión y los años de escolarización [34]. Se han descrito sutiles alteraciones de la flexibilidad cognitiva, la coherencia central, el aprendizaje inductivo y la toma de decisión en AN por otros autores [35,36].

Estudios en bulimia nerviosa

Los cinco estudios trasversales encontrados para BN son de cuño más reciente. López et al [37] evaluaron 42 pacientes con BN y 42 controles sanos, encontrando alterada la coherencia central, y una asociación positiva con niveles de ansiedad en BN. Álvarez et al [38] también encontraron una alteración de la flexibilidad cognitiva al aplicar el WCST y el test de Stroop a 15 pacientes con BN, 15 con ludopatía y 15 controles sanos, pero compartida en los grupos con BN y ludopatía. Las pacientes con BN presentaban más errores no perseverativos en el WCST. Otro trabajo [39] que confrontó a 18 pacientes con BN y 18 controles sanos demostró un sesgo de atención hacia las palabras relacionadas con la comida en la BN, pero no una alteración significativa de la flexibilidad cognitiva. Galderisi et al [40], en 83 pacientes con BN y 77 controles sanos, no encontraron diferencias en el funcionamiento cognitivo, la flexibilidad cognitiva o la coherencia central. Cualquier alteración encontrada en la BN dependía más de los niveles de depresión, de cortisol y de los rasgos de personalidad. El quinto estudio exploró funciones emocionales de la corteza ventromedial implicadas en la toma de decisión [41] en 14 pacientes con BN y 14 controles sanos. Las pacientes tomaban decisiones más arriesgadas en relación con alteraciones de la función ejecutiva metacognitiva.

Estudios en bulimia y anorexia nerviosa

Tchanturia et al compararon en 2001 [42] la alteración de la flexibilidad cognitiva de 15 pacientes con

AN-R, 15 con BN y 28 controles sanos, encontrando en los TCA una alteración significativa, mayor en las pacientes con AN. Tchanturia et al evaluaron posteriormente [43] diferencias en la alternancia, la flexibilidad mental, la perseverancia y las alteraciones perceptuales entre 34 pacientes con AN y 19 con BN, encontrando una alteración de la alternancia y las alteraciones perceptuales en la AN y de la flexibilidad cognitiva en la BN. Kim et al [44] confirmaron la presencia de alteraciones de la flexibilidad cognitiva en TCA comparando 40 pacientes con AN, 28 con BN y 34 controles sanos. En este estudio, la alteración de la flexibilidad cognitiva estaba influenciada por los niveles de depresión, pero no por los niveles de ansiedad ni se asoció al genotipo Val158Met de la catecol-O-metiltransferasa [45], en contra de la hipótesis de los autores. Un estudio [46] más numeroso con 343 TCA y 199 controles sanos confirmó la alteración de la flexibilidad cognitiva en los TCA.

Galderisi et al [47] comunicaron alteraciones de la flexibilidad cognitiva y de la coherencia central en 14 pacientes con AN y 31 con BN, aparentemente influenciadas por los niveles de cortisol y dehidroepiandrosterona. Southgate et al [48] evaluaron la percepción visual basada en detalles y la impulsividad de 20 pacientes con AN, 14 con BN y 26 controles sanos, encontrando una coherencia central significativamente menor en sólo en la AN. Bosanac et al [49] también analizaron 28 pacientes con AN, 14 con BN y 26 controles sanos, aplicando una evaluación neuropsicológica informatizada de la 'memoria de trabajo' (coherencia central), 'velocidad de recuerdo mnémico' (flexibilidad cognitiva) y 'poder atencional' (flexibilidad cognitiva). No encontraron alteraciones de la coherencia central, pero sí de la flexibilidad cognitiva en la BN y la AN activa. Las pacientes con BN presentaban, además, una alteración del recuerdo diferido de palabras. Liao et al [50] analizaron las alteraciones de la función ejecutiva de la toma de decisión en 26 pacientes con BN y 29 con AN, y resultaron depender de los rasgos obsesivos encontrados.

En pacientes en remisión clínica (14 con AN-R, 21 con AN-P y siete con BN) y 42 controles sanos [51] se demostró una alteración significativa de la coherencia central similar a la del autismo en pacientes con TCA. En otro estudio [52] que comparó 16 pacientes con AN-R, 18 con AN-P, 20 BN, 21 hermanas pareadas y 20 controles sanos, se evidenció una clara alteración de la flexibilidad cognitiva en pacientes con TCA, que no fue igualmente encontrada en familiares y no apareció en controles sanos. Dos estudios más, por el contrario [53,54],

confirmaron la alteración de la coherencia central y de la flexibilidad cognitiva en pacientes con TCA y familiares de primer grado. Uno, con una muestra de 270 familiares y controles (35 con AN-R, 33 con AN-P, 30 con BN, 30 con AN-rec, 50 familiares pareados y 88 controles sanos), y otro, con una muestra de 266 sujetos entre TCA, familiares y controles.

El único estudio claramente negativo encontrado fue el de Guillame et al [55], que no demostró alteración de la función ejecutiva en el *Iowa Gambling Task* en 87 pacientes con TCA eutímicas y sin tratamiento frente a 83 controles sanos.

Estudios neuropsicológicos en trastornos de la conducta alimentaria no especificados

Se han publicado muchos menos trabajos en TCANE y la mayoría se centran en el trastorno por atracón. Roberts et al [56] evaluaron la flexibilidad cognitiva y la coherencia central en 10 de estos pacientes y 50 sujetos sanos, y encontraron alteraciones al pasar la figura de Rey, pero no en el *Embedded Figure Test*, posiblemente por el escaso tamaño muestral. Un estudio algo más amplio [57] con 52 TCANE y 44 controles sanos reflejó alteraciones de la flexibilidad cognitiva en la atención a estímulos relacionados con la imagen corporal, el peso y la comida en los enfermos. Otro estudio [58] con 215 pacientes con AN, 72 con AN-rec, 69 con BN, 29 con TCANE y 216 controles sanos también demostró una alteración de la flexibilidad cognitiva en pacientes con AN y TCANE respecto a BN y grupo control.

Comparando pacientes con atracón y controles sanos, Svaldi et al [59] y Davis et al [60] han sugerido una alteración en la toma de decisión de los pacientes; y Duchesne et al [61] una alteración de la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones.

Conclusiones

Nuestro trabajo evidencia que, pese al aumento progresivo de estudios neuropsicológicos en TCA, aún no se ha identificado un endofenotipo que los caracterice. Esto se debe más a la heterogeneidad de los trabajos y su carencia de muestra suficiente que a la falta de una base científica. Sólo 20 de los 41 estudios analizados contienen muestras con más de 30 individuos. Sin embargo, existen indicios suficientes para pensar que el endofenotipo existe y alentar nuevas investigaciones.

Según Gottesman y Gould [5], un endofenotipo se caracteriza por:

- *Ser medible.* Nuestra revisión demuestra que tanto la flexibilidad cognitiva como la coherencia central pueden evaluarse con una amplia batería de pruebas, pero que sería necesaria su estandarización y validación en la población con TCA. El grupo londinense del King's College es un referente en la unificación de estas pruebas, apareciendo en un 39% de los estudios analizados [62].
- *Ser hereditario.* Comienzan a realizarse estudios genéticos en TCA, pero por ahora carecemos de datos suficientes para contestar a esta cuestión.
- *Estar presente en pacientes recuperadas.* Parece que esto ocurre en la AN con distintos parámetros [20-22,24,26,30,49,51,58], aunque muchos estudios no coinciden en su definición de paciente estable e interfieren múltiples factores de confusión (rasgos obsesivos [20,21,23,50], niveles de depresión o ansiedad [34,37], estado nutricional [26,30,49] o niveles de cortisol [30,40,47]). Los rasgos obsesivos de personalidad son factores de riesgo para el desarrollo de la AN, y los síntomas obsesivos suelen estar presente también en la BN, tanto que quizá sean los responsables de las alteraciones ejecutivas encontradas en los TCA. No obstante, los estudios revisados poseen muestras pequeñas y utilizan diferentes herramientas para medir la flexibilidad cognitiva, imposibilitando obtener conclusiones. Otro factor asociado al déficit cognitivo ejecutivo es el índice de masa corporal. Pero no siempre es suficiente para determinar si una paciente está desnutrida o si presenta un peor rendimiento cognitivo. Los estudios revisados no parean a las pacientes por índice de masa corporal y aquéllas con AN cronificada suelen presentar un peso inferior a la media. Introducir controles sanos con un índice de masa corporal similar al de las pacientes podría ser de utilidad. Además, como muchos estudios son transversales, no informan del efecto de la evolución del TCA sobre los distintos parámetros. Sólo cuatro estudios [22,26-28], todos en AN, de nuestra revisión eran longitudinales, y tres informaban de las mismas alteraciones en un TCA estabilizado o activo, aunque con distinta intensidad;
- *Estar presente en familiares de primer grado sin enfermedad.* Sólo cinco estudios revisados incluyen familiares de pacientes [24,25,52-54] y todos reflejaban las mismas alteraciones de la función ejecutiva en familiares y pacientes, aunque nuevamente variara su intensidad.

Basándonos en todas estas premisas, creemos que debe investigarse más profundamente la posibilidad

de que las alteraciones de la función ejecutiva representen un endofenotipo de los TCA. Por ejemplo, los primeros estudios realizados se centraban exclusivamente en la AN, para ampliarse luego a la BN y sólo recientemente a los TCANE. En nuestra opinión, esto sesga cualquier conclusión obtenida. Muchas pacientes con TCANE se diagnosticarían como AN o BN a lo largo de su evolución y habrían sido excluidas de los estudios [1]. Por otra parte, los distintos TCA podrían tener una base diferente. La AN se asemeja más a patologías autistas por su perfil esquizomorfo, la BN recuerda patologías adictivas por su alta impulsividad y los TCANE parecen formas menores de la enfermedad y, aunque se incluyan en los mismos estudios, deben analizarse por separado y, posiblemente, aplicando diversas pruebas.

La mayoría de las alteraciones neuropsicológicas descritas en la bibliografía afectan a la esfera de la flexibilidad cognitiva y, aunque son más frecuentes en la AN, no son específicas de ella y se han descrito en otras patologías psiquiátricas graves [7-12]. Esto podría apoyar la diferencia entre AN y BN como entidades diferentes.

A nuestro criterio, la investigación neuropsicológica en TCA debería siempre intentar unificar los diseños y las pruebas realizadas, tener un carácter longitudinal y a ser posible prospectivo, aplicarse a pacientes con AN, BN y TCANE, familiares y controles sanos, y detallar claramente la psicopatología ansiosa, depresiva y obsesiva de las pacientes, su cociente de inteligencia y sus rasgos de personalidad.

Creemos que los datos revisados sugieren que las alteraciones neuropsicológicas de tipo ejecutivo pueden ser endofenotipos de los TCA, y especialmente de la AN.

Bibliografía

- Zimmerman M, Francione-Witt C, Chelminsky I, Young D, Tortolani C. Problems applying the DSM-IV eating disorder diagnostic in a general psychiatric outpatients practice. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 381-4.
- Brambilla F, Santonastaso P, Caregaro L, Favaro A. Disorders of eating behavior: correlation between hypothalamus-pituitary function and psychopathological aspects. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 131-6.
- Klump K, Bulik C, Kaye W, Treasure J, Tyson E. Academy for eating disorders position paper: Eating disorders are serious mental illnesses. *Int J Eat Disord* 2009; 42: 97-103.
- Bulik C, Hebebrand J, Keski-Rahkonen A, Klump KL, Reichborn-Kjennerud T, Mazzeo SE, et al. Genetic, epidemiology, endophenotypes, and eating disorder classification. *Int J Eat Disord* 2007; 40 (Suppl 3): S52-60.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-45.
- Flint J, Munafó MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med* 2007; 37: 163-80.
- Wobrock T, Ecker UK, Sherk H, Shneider-Axmann T, Falkai P, Gruber O. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10 (Pt 2): 442-51.
- Sachs G, Schaffer M, Winklbaur B. Cognitive deficits in bipolar disorder. *Neuropsychiatr* 2007; 21: 93-101.
- Fernández-Jaén F, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, López-Arribas S. Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): S81-7.
- Madoz-Gúrpide A, Ochoa-Mangado E. Alteraciones de funciones cognitivas y ejecutivas en pacientes dependientes de cocaína: estudios de casos controles. *Rev Neurol* 2012; 54: 199-208.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004; 71: 285-95.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological and their first degree relatives. *J Affective Disord* 2009; 113: 1-20.
- Tresure J. Getting beneath the phenotype of anorexia nervosa: the search for viable endophenotypes and genotypes. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 209-12.
- Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorder. *Psychol Med* 2007; 37: 1075-84.
- Tirapu-Ustárrroz J, Luna-Lario P. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. En Tirapu-Ustárrroz J, Ríos-Lago M, Maestú-Unturbe F, eds. *Manual de neuropsicología*. Barcelona: Viguera; 2008. p. 221-59.
- Verdejo-García A, Tirapu-Ustárrroz J. Neuropsicología clínica en perspectiva: retos futuros basados en desarrollos presentes. *Rev Neurol* 2012; 54: 180-6.
- Salvador J, Mestas L, Gordillo F, Arana JM, Meilán JGG, Pérez E, et al. Toma de decisiones en la anorexia nerviosa. *Rev Neurol* 2010; 50: 703-4.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex 'frontal lobe' tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000; 41: 49-100.
- Happé F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 5-25.
- Fassino S, Pieró A, Daga GA, Leombruni P, Mortara P, Rovera GG. Attentional biases and frontal functioning in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2002; 31: 274-83.
- Tchanturia K, Morris RG, Anderluh MB, Collier DA, Nikolau V, Treasure J. Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J Psychiatry Res* 2004; 38: 545-52.
- Tchanturia K, Morris R, Surguladze S, Treasure J. An examination of perceptual and cognitive set-shifting task in acute anorexia nervosa and following recovery. *J Eat Weight Dis* 2002; 7: 312-5.
- Wilsdon A, Wade TD. Executive functioning in anorexia nervosa: exploration of the role of obsessiveness, depression and starvation. *J Psychiatry Res* 2006; 40: 746-54.
- Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J. Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2269-75.
- Tenconi E, Santonastaso P, Degortes D, Bosello R, Tittton F, Mapelli D, et al. Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: Exploring putative endophenotypes. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 813-23.
- Hatch A, Madden S, Kohn MR, Clarke S, Touyz S, Gordon E, et al. In first presentation adolescent anorexia nervosa, do cognitive markers of underweight status change with weight gain following a refeeding intervention? *Int J Eat Disord* 2010; 43: 295-306.
- Gillberg IC, Rastam M, Wentz E, Gillberg C. Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 170-8.

28. Gillberg IC, Billstedt E, Wentz E, Ankarsater H, Rastam M, Gillberg C. Attention, executive functions and mentalizing in anorexia nervosa eighteen years after onset of eating disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 358-65.
29. López C, Tchanturia K, Stahl D, Booth R, Holliday J, Treasure J. An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2008; 41: 143-52.
30. Chui HT, Christensen BK, Zipursky RB, Richards BA, Hanratty MK, Kabani NJ, et al. Cognitive function and brain structure in female with a history of adolescent-onset anorexia nervosa. *Pediatrics* 2008; 122: 426-37.
31. Zastrow A, Kaiser S, Stippich C, Walther S, Herzog W, Tchanturia K, et al. Neural correlate of impaired cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 608-16.
32. Nakazato M, Tchanturia K, Schmidt U, Campbell IC, Treasure J, Collier DA, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and set-shifting in currently ill and recovered anorexia nervosa patients. *Psychol Med* 2009; 39: 1029-35.
33. Nakazato M, Hashimoto K, Schmidt U, Tchanturia K, Campbell IC, Collier DA, et al. Serum glutamine, set-shifting ability and anorexia nervosa. *An Gen Psychiatry* 2010; 9: 1-8.
34. Abbate-Daga G, Buzzichelli S, Amianto F, Rocca G, Marzol E, McClintock SM, et al. Cognitive flexibility in verbal and nonverbal domains and decision making in anorexia nervosa patients: a pilot study. *BMJ Psychiatry* 2011; 11: 162-8.
35. Steinglass JE, Timothywalsh B, Stern Y. Set shifting deficit in anorexia nervosa. *JINS* 2006; 12: 431-5.
36. Fowler L, Blackwell A, Jaffa A, Palmer R, Robbins B, Sahakian J. Profile of neurocognitive impairments associated with female in-patients with anorexia nervosa. *Psychol Med* 2006; 36: 517-27.
37. López C, Tchanturia K, Stahl D, Treasure J. Central coherence in women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2008; 41: 340-7.
38. Álvarez-Moya EM, Jiménez-Murcia S, Moragas L, Gómez-Peña M, Aymamí MN, Ochoa C, et al. Executive functioning about female pathological gambling and bulimia nervosa patients: preliminary findings. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 302-6.
39. Mobbs O, Van der Linden M, D'Acremont M, Perroud M. Cognitive deficits and biases for food and body in bulimia: investigation using an affective shifting task. *Eat Behav* 2008; 9: 455-61.
40. Galderisi S, Bucci P, Mucci A, Bellodi L, Cassano GB, Santonastaso P, et al. Neurocognitive functioning in bulimia nervosa: the role of neuroendocrine, personality and clinical aspects. *Psychol Med* 2011; 41: 839-48.
41. Brand M, Franke-Sievert C, Jacoby GE, Markowitsch HJ, Tuschen-caffer B. Neuropsychological correlates of decision making in patients with bulimia nervosa. *Neuropsychology* 2007; 21: 742-50.
42. Tchanturia K, Serpell L, Troopb N, Treasure J. Perceptual illusions in eating disorders: rigid and fluctuating styles. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2001; 32: 107-15.
43. Tchanturia K, Anderluh MB, Morris RG, Rabe-Heskett S, Collier DA, Sánchez P, et al. Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 513-20.
44. Kim Y, Kim JE, Kim MH. Impaired set-shifting ability in patients with eating disorders, which is not moderate by their catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype. *Psychiatry Invest* 2010; 7: 298-301.
45. Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, Muller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 502-9.
46. Tchanturia K, Davies H, Roberts M, Harrison A, Nakazato M. Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS One* 2012; 7: 1-5.
47. Galderisi S, Mucci A, Monteleone P, Sorrentino D, Piegari G, Maj M. Neurocognitive functioning in subjects with eating disorders: the influence of neuroactive steroids. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 921-7.
48. Southgate L, Tchanturia K, Treasure J. Information processing bias in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2008; 160: 221-7.
49. Bosanac P, Kurlender S, Stojanovska L, Hallam K, Norman T, McGrath C, et al. Neuropsychological study of underweight and 'weight-recovered' anorexia nervosa compared with bulimia nervosa and normal controls. *Int J Eat Disord* 2007; 40: 613-21.
50. Liao P, Uher R, Lawrence N, Treasure J, Schmidt U, Campbell IC, et al. An examination of decision making in bulimia nervosa. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31: 455-61.
51. López C, Tchanturia K, Stahl D, Treasure J. Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 4: 1-9.
52. Rozenstein MH, Latzer Y, Stein D, Eviatar Z. Neuropsychological psychopathology measure in women with eating disorders, their healthy sister, and nonrelated healthy controls. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 587-95.
53. Roberts ME, Tchanturia K, Treasure JL. Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa? *World J Biol Psychiatry* 2012; 23: 1-12.
54. Roberts ME, Tchanturia K, Treasure J. Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 964-70.
55. Guillame S, Ngo Ton Sang C, Jaussent I, Raingeard I, Bringer J, Jollant F, et al. Is decision making really impaired in eating disorders? *Neuropsychology* 2010; 24: 808-12.
56. Roberts ME, Demetriou L, Treasure J, Tchanturia K. Neuropsychological profile in the overweight population: an exploratory study of set-shifting and central coherence. *Therapy* 2007; 4: 821-4.
57. Shafran R, Lee M, Cooper Z, Palmer RL, Fairburn CG. Effects of psychological treatment on attentional bias in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2008; 41: 348-54.
58. Tchanturia K, Harrison A, Davies H, Roberts M, Oldershaw A, Nakazato M, et al. Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *PLoS One* 2011; 6: 1-5.
59. Svaldi J, Brand M, Tuschen-Caffier B. Decision-making impairments in women with binge eating disorder. *Appetite* 2010; 54: 84-92.
60. Davis C, Levitan RD, Muglia P, Bewell C, Kennedy JL. Decision-making deficits and overeating: a risk model for obesity. *Obesity Res* 2004; 12: 929-35.
61. Duchesne M, Mattos P, Appolinaire JC, De Freitas SR, Coutinho G, Santos C, et al. Assessment of executive function in obese individuals with binge eating disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32: 381-8.
62. Tchanturia K, Campbell IC, Morris R, Treasure J. Neuropsychological studies in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005; 37 (Suppl): S72-76.
63. Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.
64. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271-6.
65. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
66. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual: revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1933.
67. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Brain* 1994; 50: 7-15.
68. Burgess PW, Shallice T. The Hayling and Brixton Tests. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test; 1997.
69. Guilford JP, Christensen PR, Merrifield PR, Wilson RC. Alternate uses: manual of instructions and interpretation. Orange, CA: Sheridan Psychological Services; 1978.
70. Uznade DN. The psychology of Set. New York: Consultant Bureau; 1966.

71. Rey A. Test de copie et reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Adaptación española. 3 ed. Madrid: TEA Ediciones; 1980.
72. Witkin H, Oltman P, Raskin E, Karp S. A manual for the Embedded Figures Test. California: Consulting Psychologists Press; 1971.
73. Happé F, Briskman J, Frith U. Exploring the cognitive phenotype of autism: weak 'central coherence' in parents and siblings of children with autism I. Experimental tests. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 299-307.
74. Happé F. Central coherence and theory of mind in autism: reading homographs in context. *Br J Dev Psychol* 1997; 15: 1-12.
75. Weijers HG, Wiesbeck GA, Boning J. Reflection-impulsivity, personality and performance: a psychometric and validity study of the Matching Familiar Figure Test in detoxified alcoholics. *Personality and Individual Differences* 2001; 31: 731-54.
76. Shah A, Frith U. Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34: 1351-64.

Are the neuropsychological alterations in eating disorders endophenotypes of the disease? Review and state of the art

Introduction. Recent studies have shown that alterations to the executive cognitive functions may be endophenotypes of eating disorders.

Aim. To perform a critical review of the literature on neuropsychological alterations in patients with eating disorders and their first-degree relatives.

Development. We review the papers written in English and in Spanish indexed in Medline and PsycINFO over the last 10 years. We included abstracts of papers that have still not been published and search terms were crossed. Excluding some isolated clinical cases, we obtained 41 studies on patients with anorexia nervosa ($n = 17$), bulimia nervosa ($n = 5$), both ($n = 13$) or a non-specific eating disorder ($n = 6$).

Conclusions. The studies reviewed display important limitations due to their heterogeneous methodology and small samples, which give rise to contradictory results. Most of them were conducted on anorexia nervosa. Cognitive rigidity seems to be more frequent in patients with anorexia and their relatives, and alterations in decision-making or central coherence is more often found in bulimia nervosa. There is evidence suggesting that the neuropsychological alterations found in eating disorders are endophenotypes of the disease.

Key words. Anorexia nervosa. Bulimia nervosa. Central coherence. Eating disorder not otherwise specified. Executive dysfunction. Set shifting.